

ヒトアデノウイルス結膜炎における DNA コピー数の測定および血清型同定の臨床的意義

大口 剛司

北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座眼科学分野

要 約

目的: ヒトアデノウイルス(HAdV)結膜炎における DNA コピー数の測定, および血清型同定を行い, その臨床的意義を検討した。

方法: HAdV 結膜炎と診断された散発例 80 検体, および院内感染例 81 検体について real-time polymerase chain reaction (PCR) 法で DNA コピー数を測定し, 遺伝子系統解析法で血清型同定を行った。

結果: 散発例の DNA コピー数は $10^5 \sim 10^{10}$ 代でアデノチェック[®]陽性例, および結膜炎重症例で多くみられた。血清型は HAdV-3, 4, 8, 19a, 37 が同定され

た。院内感染例の DNA コピー数は $10^3 \sim 10^{10}$ 代で, 血清型は HAdV-19a, 37 が同定された。

結論: HAdV 結膜炎を発症した結膜には一定以上の DNA が存在し, 重症例で多く存在していることが明らかとなった。また, 院内感染は HAdV-19a, 37 によって引き起こされていた。(日眼会誌 111: 5-10, 2007)

キーワード: ヒトアデノウイルス結膜炎, Real-time PCR 法, DNA コピー数, 血清型

The Clinical Significance of the Human Adenovirus DNA Copy Number and Identification of the Serotype in the Patients with Human Adenovirus Conjunctivitis

Takeshi Ohguchi

Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose: We studied the copy number of human adenovirus(HAdV) DNA and the serotypes of patients with HAdV conjunctivitis and discussed the clinical significance.

Materials and Method: Samples were collected from 80 subjects with sporadic infection and 81 patients with nosocomial HAdV conjunctivitis by scraping the inflamed conjunctiva. DNA copy number was measured by real-time polymerase chain reaction(PCR). Then the serotypes were identified by phylogenetic analysis.

Result: The sporadic patients had viral DNA ranging from 10^5 to 10^{10} copies. Subjects with positive Adenocheck[®] and severe symptoms showed a higher DNA copy number. HAdV-3, 4, 8, 19a, and 37

were identified serologically. However, in nosocomial conjunctivitis, only HAdV-19a and 37 were identified serologically, and their copy numbers ranged from 10^3 to 10^{10} .

Conclusions: Patients with HAdV conjunctivitis have a definite volume of DNA in the conjunctiva. The DNA copy number was in parallel with the severity of conjunctivitis. Moreover, the nosocomial infection was caused by definite serotypes such as HAdV-19a and 37.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 111: 5-10, 2007)

Key words: Human adenovirus conjunctivitis, Real-time PCR, DNA copy number, Serotype

別刷請求先: 060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座眼科学分野
大口 剛司 E-mail: tohguchi@med.hokudai.ac.jp

(平成 18 年 6 月 8 日受付, 平成 18 年 7 月 28 日改訂受理)

Reprint requests to: Takeshi Ohguchi, M.D. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine. Kita-15 Nishi-7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

(Received June 8, 2006 and accepted in revised form July 28, 2006)

I 緒 言

ヒトアデノウイルス(HAdV)は現在 51 種類の血清型が知られており¹⁾, さらにその DNA の相同性などにより A~F の 6 つの亜属に分けられている²⁾. このうち結膜炎は主に B 亜属の HAdV-3, 7, 11, D 亜属の HAdV-8, 19a, 37, E 亜属の HAdV-4 によって引き起こされる. このうち, B 亜属による結膜炎は咽頭結膜熱(pharyngoconjunctival fever, PCF), D 亜属による結膜炎は流行性角結膜炎(epidemic keratoconjunctivitis, EKC)として知られている. 本邦では 1980 年から厚生省による PCF, EKC などのサーベイランス事業が始まり, 年間約 100 万人もの HAdV 結膜炎患者が発生していることが報告されている³⁾⁴⁾.

HAdV 結膜炎は日常の眼科診療において頻繁に遭遇する疾患であり, その感染力の強さから家族内感染や院内感染がしばしば発生する. 特に, 院内感染は全国の大学病院で発生し⁵⁾, 大きな社会問題にもなっている. これまで院内感染の起因血清型は主に HAdV-8 であったが⁶⁾⁷⁾, 1980 年頃から HAdV-19a, 37 なども結膜炎を引き起こすことが分かり, その院内感染も多くみられている^{8)~11)}.

HAdV 結膜炎の診断はこれまで, ウイルス分離培養や中和試験などが行われてきた. しかし, これらはいずれも日数を要するため臨床の場に還元できない. HAdV 抗原検出キットは迅速であるが感度が低いという欠点がある. また, 従来の polymerase chain reaction(PCR)法は迅速で高感度であるが, 定性のみ可能な診断法である.

近年, real-time PCR 法を用いた定量的 PCR が可能となり, さまざまなウイルス性疾患についてその病態とウイルス DNA 量との関連について議論されるようになってきた. HAdV に関しても real-time PCR 法を用いることで病変部位からウイルス DNA の定量が可能となり, HAdV 結膜炎の臨床についてより詳細な検討が可能となってきた. これまで HAdV については限られた血清型の報告がある¹²⁾¹³⁾が, 最近 51 血清型すべてについて定量可能な real-time PCR 法が開発された. 今回著者はこの方法を用い, 市中感染した散発例の DNA コピー数を測定し, 臨床的検討を行った. また, 院内感染した例についても DNA コピー数を測定し, 散発例と DNA コピー数の分布, および検体数の分布に相違があるかどうかについて検討した. また, 血清型の同定も行い, その臨床疫学的意義を検討したので報告する.

II 対象と方法

1. 散 発 例

2003 年夏期に一診療所を受診し, 初診時に HAdV 結膜炎が疑われた患者から同意のもと結膜を擦過し, 検体

液を得た. そのうちウイルス分離培養陽性であった 80 検体を対象として用いた. ウイルス分離培養は A 549 細胞を用いて行い, 細胞変性効果(cytopathic effect, CPE)がみられた検体を分離培養陽性とした. 4 継代までの盲継代を行い, 経過中 CPE が確認できなかったものは分離培養陰性とした. また, 免疫クロマトグラフィ法を用いた HAdV 抗原検出キットであるアデノチェック[®] (SA Scientific, Inc.)を施行した.

Real-time PCR 法は得られた検体液からスマイテスト R&D キット(ゲノムサイエンス研究所)で DNA を抽出し, LightCycler[®] (Roche Diagnostics)を用いて検体液中の HAdV-DNA の検出とコピー数を測定した. また, PCR 増幅産物の塩基配列を解読し, 島田らの方法¹⁴⁾で血清型を同定した.

測定された DNA コピー数の結果から, 結膜炎発症例の DNA コピー数, アデノチェック[®] 陽性, 陰性例の DNA コピー数, 血清型別の DNA コピー数, 病日別の DNA コピー数, そして臨床所見別(結膜炎重症度別, 多発性角膜上皮浸潤の有無, EKC と PCF)の DNA コピー数について検討した. なお, 結膜炎の重症度は炎症が下眼瞼結膜のみ, および上眼瞼結膜円蓋部までのものを中軽症例, 上眼瞼結膜まで及ぶものを重症例と分類した.

2. 院 内 感 染 例

市中感染した散発例とほぼ同時期に 4 施設の眼科病院で院内感染し, real-time PCR 法で HAdV-DNA が検出された結膜擦過物 81 検体を対象として用いた. 検体採取は院内感染発生時に行い, HAdV 抗原検出キットの残り液から散発例と同様の方法で DNA を抽出し, 検体液中の DNA コピー数の測定と血清型同定を行った. 散発例との比較は, 平均 DNA コピー数, および DNA コピー数別の検体数について行った.

3. 統 計 処 理

DNA コピー数の比較は t 検定で行い, DNA コピー数別の検体数の比較は Fisher の直接確率計算法で行った. 統計学的有意差は, 危険率 5% 未満を有意差ありと判定した.

III 結 果

1. 散 発 例

散発例 80 検体は, real-time PCR 法でも全例 HAdV-DNA が検出された. アデノチェック[®]による検討は, 51 例が陽性で, 陽性率は 63.8% であった. 血清型の内訳は, HAdV-3 が 20 例, HAdV-4 が 9 例, HAdV-8 が 10 例, HAdV-19a が 16 例, そして HAdV-37 が 25 例であった.

DNA コピー数と検体数の分布を図 1 に示す. DNA コピー数は $2.0 \times 10^5 \sim 2.2 \times 10^{10}$ コピーに分布しており, 平均 DNA コピー数は 4.3×10^7 コピーであった. DNA

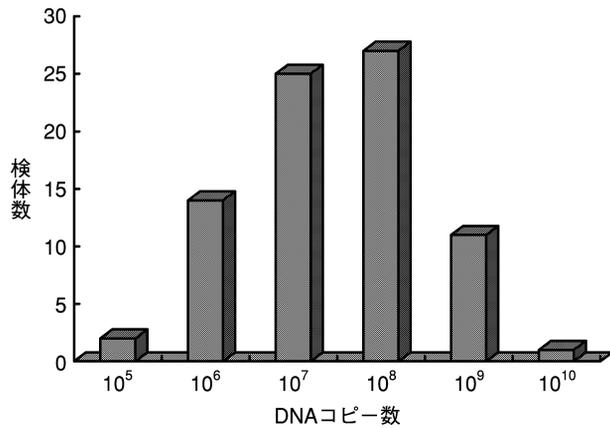


図 1 散発例 80 検体の DNA コピー数と検体数の分布。DNA コピー数は $2.0 \times 10^5 \sim 2.2 \times 10^{10}$ コピーに分布しており、平均 DNA コピー数は 4.3×10^7 コピーであった。検体数は 10^8 代が最も多くみられた。

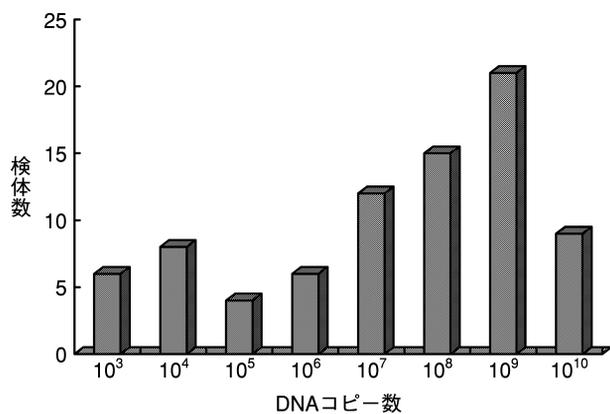


図 2 院内感染例 81 検体の DNA コピー数と検体数の分布。DNA コピー数は $1.7 \times 10^3 \sim 9.9 \times 10^{10}$ コピーに分布しており、平均 DNA コピー数は 6.6×10^7 コピーであった。検体数は 10^9 代が最も多くみられた。

コピー数別に検体数を検討すると 10^8 代が最も多くみられた。

アデノチェック[®]陽性例と陰性例で DNA コピー数を比較すると、陽性例の DNA コピー数は $8.8 \times 10^5 \sim 2.2 \times 10^{10}$ コピー、陰性例は $2.0 \times 10^5 \sim 9.6 \times 10^7$ コピーに分布しており、平均 DNA コピー数はそれぞれ 1.4×10^8 コピー、 5.9×10^6 コピーであった。陽性例の平均 DNA コピー数が有意に多くみられた(表 1)。

血清型別および病日別の平均 DNA コピー数に明らかな差はみられなかった(表 2, 3)。

臨床所見別の平均 DNA コピー数は、結膜炎重症例が 1.1×10^8 コピー、中軽症例が 2.8×10^7 コピーで、結膜炎重症例で有意に多くみられた。多発性角膜上皮下浸潤の有無、EKC と PCF の検討では平均 DNA コピー数に明らかな差はみられなかった(表 4)。

表 1 アデノチェック[®]陽性、陰性別の DNA コピー数

アデノチェック [®]	DNA コピー数の分布	平均 DNA コピー数
陽性 51 例	$8.8 \times 10^5 \sim 2.2 \times 10^{10}$	1.4×10^8
陰性 29 例	$2.0 \times 10^5 \sim 9.6 \times 10^7$	5.9×10^6

** : $p < 0.01$

表 2 血清型別の平均 DNA コピー数

血清型	検体数	平均 DNA コピー数
HAdV-3	20	2.1×10^7
HAdV-4	9	6.3×10^7
HAdV-8	10	1.3×10^8
HAdV-19 a	15	5.8×10^7
HAdV-37	26	3.7×10^7

表 3 病日別の平均 DNA コピー数

病日	検体数	平均 DNA コピー数
1	2	5.0×10^7
2	12	8.1×10^7
3	15	9.6×10^8
4	20	1.7×10^8
5	9	5.4×10^7
6	5	1.3×10^7
7 以降	17	4.2×10^7

表 4 臨床所見と平均 DNA コピー数

臨床所見	検体数	平均 DNA コピー数
結膜炎 重症	27	1.1×10^8
中軽症	53	2.8×10^7
多発性角膜上皮下浸潤		
あり	11	1.8×10^8
なし	69	3.2×10^7
流行性角結膜炎	68	4.7×10^7
咽頭結膜熱	12	2.8×10^7

* : $p < 0.05$

2. 院内感染例

院内感染例 81 検体の DNA コピー数と検体数の分布を図 2 に示す。DNA コピー数は $1.7 \times 10^3 \sim 9.9 \times 10^{10}$ コピーに分布しており、平均 DNA コピー数は 6.6×10^7 コピーであった。DNA コピー数別に検体数を検討すると 10^9 代が最も多くみられた。また、血清型は 3 施設が HAdV-37、1 施設が HAdV-19a であった。平均 DNA コピー数は散発例と比較し、明らかな差はみられなかった。

散発例との DNA コピー数別検体数の比較では、 10^3 、 10^4 、 10^9 、そして 10^{10} 代が院内感染例で有意に多くみられた。一方、 10^6 、 10^7 代が散発例で有意に多くみ

表 5 DNA コピー数別の検体数

コピー数	散発例	院内感染例
10 ³ 代	0	6*
10 ⁴ 代	0	8**
10 ⁵ 代	4	4
10 ⁶ 代	19**	6
10 ⁷ 代	29**	12
10 ⁸ 代	19	15
10 ⁹ 代	8	21**
10 ¹⁰ 代	1	9**

* : p<0.05, ** : p<0.01

れた(表5)。

IV 考 按

Real-time PCR 法は眼科領域ではこれまでに、急性網膜壊死患者の前房水中における帯状ヘルペスウイルス¹⁵⁾、また、上皮型角膜炎ヘルペス患者の涙液中における単純ヘルペスウイルスの治療効果の判定についての報告がある¹⁶⁾。HAdV において我々は過去に HAdV 抗原検出キットの検討で報告してきたが¹⁷⁾¹⁸⁾、臨床的検討に应用された報告はこれまでにない。

今回著者が検討した散発例ではすべて 10⁵コピー以上の HAdV-DNA が検出された。ヒトの結膜にいくつの HAdV 粒子が接着、侵入し増殖すれば結膜炎を発症するのかは不明であるが、結膜炎を発症した病変部位には一定以上の DNA が存在していることが確認された。アデノチェック®を用いた検討で、陽性率は Uchio らの報告¹⁹⁾とほぼ同程度で、陽性例で DNA コピー数が有意に多くみられたのは有賀らの報告¹⁷⁾と同様の結果であった。アデノチェック®の陽性率は DNA コピー数が 10⁷以上で 100%、10⁸代で 73.9%、10⁵以下では 33.3% と報告されている¹⁷⁾。DNA コピー数の検討からは、HAdV 抗原検出キットの検出感度が 10 倍程度上昇すれば、眼科日常診療にさらに大きく貢献するといえる。

病日別の検討では有意差はみられなかった。今回の検討ではすべてウイルス分離培養陽性を確認した検体を用いているため、どの病日でも一定量以上の HAdV 粒子が存在していたことが推察される。

臨床所見の検討において、重症度は DNA の量的な問題だけでなく、血清型などウイルス側の相違や、年齢、免疫能などによる生体側の相違も関与しているとも考えられるが、結膜炎重症例では中軽症例より DNA がより多く存在していることが確認された。また、初診時に多発性角膜上皮浸潤は 11 例にみられた。HAdV 結膜炎による多発性角膜上皮浸潤の発生機序はウイルスの直接障害なのか、ウイルス抗原に対する免疫反応なのかなどは不明であるが、今回の検討からは多発性角膜上皮下

浸潤の有無は DNA の量的な問題だけではないことが分かった。

散発例での血清型は HAdV-3, 4, 8, 19a, 37 の 5 種類が同定された。感染症サーベイランス情報によると 2003 年は HAdV-37 が流行しており、次いで HAdV-3, 19a の順であり、今回同定された検体数もそれと一致していた。血清型を同定することは、感染が拡大した際に感染源を特定するのに有用である。さらに、感染源が特定できれば感染予防、もしくは感染拡大防止につなげることが可能である。また、HAdV 結膜炎は、その強い感染力から家族内感染や院内感染のみならず、全国および世界的流行へと規模が拡大するため、公衆衛生学的にも重要な疾患である。このため、血清型を同定し、疫学情報を臨床の場に還元することは、HAdV 結膜炎を監視する意味で大変重要である。

一方、院内感染例から得られた 81 検体は DNA コピー数が 10³~10¹⁰代と、散発例と比較し幅広い分布がみられた。特に 10³、10⁴代は散発例ではみられなかったのに対し、院内感染例ではそれぞれ 6 例、8 例発症していた。この理由として散発例は分離培養陽性、院内感染例は PCR 陽性検体を用いていることと、散発例は何らかの自覚症状がある検体であるのに対し、院内感染例は感染拡大を考慮し、発症の極めて早期の軽症例なども採取されている可能性が考えられた。言い換えると院内感染の臨床症状は多様であり、また、手術や点眼薬、内服薬の影響で症状が修飾されているとも考えられ、臨床所見のみで診断することは散発例より困難であることが推察された。実際、院内感染例で結膜炎は極めて軽症で 1~2 日で症状は軽快し、アデノチェック®による判定は陰性であったため、HAdV 結膜炎は否定されたが、後日の PCR 検査で診断に至った例も報告されている⁸⁾。

院内感染例の血清型は D 亜属である HAdV-19a, 37 が同定された。D 亜属が院内感染を生じやすい理由として、D 亜属は結膜への親和性が高く結膜炎が重症となり、また、ウイルスの増殖スピードが他の亜属より遅いため罹患期間も長く、感染が伝播しやすいためと考えられる。また、D 亜属の結膜炎による院内感染は眼科病棟だけでなく、小児科病棟や新生児病棟でも発生している²⁰⁾²¹⁾。一方で B 亜属による院内感染は PCF を呈する小児科病棟で報告がある²²⁾²³⁾が、これまでに眼科病棟での発生は著者が知る限り報告されていない。つまり、眼科病棟における院内感染はほとんどが D 亜属によって引き起こされている^{6)~11)}ことが今回の検討でも確認された。

今回 real-time PCR 法、および遺伝子系統解析法を用い、HAdV 結膜炎の臨床について検討した。Real-time PCR 法では結膜炎を発症した病変部位には一定以上の DNA が存在し、結膜炎重症例、アデノチェック®陽性例で多く存在していることが明らかとなった。しか

し、HAdV 結膜炎の病態の理解にはまだまだ課題が多い。例えば、結膜炎を引き起こすウイルス量や持続感染、不顕性感染、潜伏感染の有無などである。感染後の検討で DNA を長期にわたり検出したという報告もあり²⁴⁾、DNA の持続が結膜でどのように起こっているのか、またそれらは感染源となり得るのかなど不明な点も多い。

今回著者が用いた real-time PCR 法は、DNA の検出、および定量まで 5 時間以内で可能であるが、さらに臨床応用していくためには迅速性、および簡便性を増す必要がある。また、現在 HAdV 結膜炎に有効な治療法はないが、さまざまな抗ウイルス剤が治療薬として期待されている^{25)~29)}。今後この定量法を用いて、これらの治療薬の効果の判定に役立てることが可能となるかもしれない。

また、院内感染は D 亜属により引き起こされていた。本邦での血清中和抗体保有率は、B 亜属は約 70% と高いが、D 亜属は HAdV-8 で 30%、HAdV-19a, 37 で 5% 未満と低い³⁰⁾。B 亜属はほとんどの人が小児期に夏風邪として罹患するが、D 亜属は罹患頻度が少なく、また結膜などへの局所感染が多いため中和抗体ができにくい。このため、今後も D 亜属による結膜炎の流行、およびその院内感染が発生していく可能性は十分考えられる。つまり、我々眼科医は日頃から疫学情報を把握し、日常の外來診療にあたることは、院内感染を防ぐ意味からも重要であると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻感覚器病学講座眼科学分野大野重昭教授に深く感謝申し上げます。また多くのご助言、ご指導いただきました青木功喜博士、株式会社三菱化学ピーシーエル、ならびに貴重な検体をご提供いただきました諸先生に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Schnurr D, Dondero ME: Two new candidate adenovirus serotypes. *Intervirology* 36: 79-83, 1993.
- 2) Phillipson L: Structure and assembly of adenoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 109: 1-52, 1984.
- 3) Yamadera S, Yamashita M, Akatsuka N, Kato N, Hashido M: Adenovirus surveillance, 1982-1993, Japan. A report of the national epidemiological surveillance of infectious agents in Japan. *Jpn J Med Sci Biol* 48: 199-210, 1995.
- 4) 国立予防衛生研究所: 眼から分離されたウイルス 1990-1994. *病原微生物検出情報* 16: 97-98, 1995.
- 5) 大口剛司, 青木功喜, 有賀俊英, 石古博昭, 田川義継, 大野重昭: ウイルス性結膜炎の大学病院院内感染のアンケート調査. *日本の眼科* 75: 689-692, 2004.
- 6) Imai Y, Kameya S, Ohkoshi M, Yamaki K, Sakuragi S: Identification of the hexon region of an adenovirus involved in a new outbreak of keratoconjunctivitis. *J Clin Microbiol* 39: 2975-2977, 2001.
- 7) Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, Kyger SA, Conway BP, Groschel, DH: Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J Infect Dis* 167: 1307-1313, 1993.
- 8) 金子久俊, 近藤剛史, 藤原聡之, 飯田知弘, 三浦里香, 中嶋治彦, 他: アデノウイルス 37 型変異株による結膜炎院内感染の臨床ウイルス学的検討. *日眼会誌* 109: 489-496, 2005.
- 9) 薄井紀夫, 大越洋治, 森 秀樹, 野崎まゆみ, 斎藤 守, 後藤 浩, 他: 院内感染した流行性角結膜炎 41 例の臨床像の検討. *日眼会誌* 105: 183-188, 2001.
- 10) 井上昌幸, 四宮加容, 内藤 毅, 塩田 洋: 流行性角結膜炎の院内感染の検討. *臨眼* 58: 823-826, 2004.
- 11) 高浦典子, 稲田紀子, 嘉村由美, 澤 充: アデノウイルス 37 型結膜炎の院内感染. *眼科* 46: 693-698, 2004.
- 12) Gu Z, Blezer SW, Gibson CS, Bankowski MJ, Hayden RT: Multiplexed real-time PCR for quantitative detection of human adenovirus. *J Clin Microbiol* 41: 4636-4641, 2003.
- 13) Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P: Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *J Med Virol* 70: 228-239, 2003.
- 14) Shimada Y, Ariga T, Tagawa Y, Aoki K, Ohno S, Ishiko H: Molecular diagnosis of human adenoviruses D and E by a phylogeny-based classification method using a partial hexon sequence. *J Clin Microbiol* 42: 1577-1584, 2004.
- 15) 伊藤典彦, 今井由美, 鈴木仁美, 飯島康仁, 太田敬子, 竹内 聡, 他: 水痘帯状疱疹ウイルスによる急性網膜壊死患者前房水中ウイルス DNA 定量. *日眼会誌* 105: 237, 2001.
- 16) 出合達則, 福田昌彦, 日比野 剛, 檜垣史郎, 下村嘉一: Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) 法が有効であった非定型的上皮型角膜ヘルペスの 1 例. *眼紀* 54: 298-301, 2003.
- 17) 有賀俊英, 三浦里香, 田川義継, 大橋 勉, 中川尚, 岡本茂樹, 他: 改良版アデノチェック[®]の臨床的検討. *臨眼* 59: 1183-1188, 2005.
- 18) 大口剛司, 有賀俊英, 三浦里香, 島田康司, 中島晴彦, 田川義継, 他: アデノウイルス迅速診断キット「キャピリア[®]アデノ」の検討. *臨眼* 59: 1189-1192, 2005.
- 19) Uchio E, Aoki K, Saitoh W, Itoh N, Ohno S: Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis on conjunctival swabs by 10-minute immunochromatography. *Ophthalmology* 104: 1294-1299,

- 1997.
- 20) **Chaberny IE, Schnitzler P, Geiss HK, Wendt C** : An outbreak of epidemic keratoconjunctivitis in a pediatric unit due to adenovirus type 8. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24 : 514—519, 2003.
 - 21) **Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM** : Outbreak of Adenovirus Type 30 in a Neonatal Intensive Unit. *J Pediatr* 46 : 523—527, 2004.
 - 22) **Gerber SI, Erdman DD, Pur SL, Diaz PS, Segreti J, Kajon AE**, et al : Outbreak of adenovirus genome type 7d2 infection in a pediatric chronic-care facility and tertiary-care hospital. *Clin Infect Dis* 32 : 694—700, 2001.
 - 23) **Alpert G, Charney E, Fee M, Plotkin SA** : Outbreak of fatal adenovirus type 7a respiratory disease in a children's long-term care inpatient facility. *Am J Infect Control* 14 : 188—190, 1986.
 - 24) **Kaye SB, Lloyd M, Williams H, Yuen C, Scott JA, O'Donnell N**, et al : Evidence for persistence of adenovirus in the tear film a decade following conjunctivitis. *J Med Virol* 77 : 227—231, 2005.
 - 25) **Gordon YJ, Romanowski EG, Araullo-cruz T** : Topical HPMPC inhibits adenovirus type 5 in the New Zealand rabbit ocular replication model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35 : 4135—4143, 1994.
 - 26) **Kaneko H, Kato K, Mori S, Shigeta S** : Antiviral activity of NMSO3 against adenovirus *in vitro*. *Antiviral Res* 52 : 281—288, 2001.
 - 27) **Kaneko H, Mori S, Suzuki O, Iida T, Shigeta S, Abe M**, et al : The cotton rat model for adenovirus ocular infection ; antiviral activity of cidofovir. *Antiviral Res* 61 : 63—66, 2004.
 - 28) **内尾英一** : ウイルス性結膜炎の新しい薬物治療. *日眼会誌* 109 : 962—985, 2005.
 - 29) **Johansson SM, Arnberg N, Elofsson M, Wadell G, Kihlberg J** : Multivalent HSA conjugates of 3'-sialyllactose are potent inhibitors of adenoviral cell attachment and infection. *Chem Bio Chem* 6 : 358—364, 2005.
 - 30) **青木功喜, 沢田春美** : 結膜炎関連アデノウイルスの血清疫学. *日眼会誌* 91 : 181—186, 1987.
-